

66

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

EP 0055255
JUL 1982

61888 E/30

603

THIL-09.01.81

THILO & CO GMBH

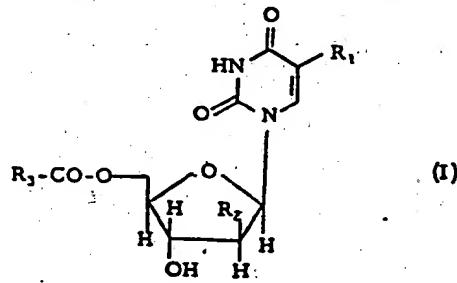
*EP-56-265

09.01.81-DE-100478 (21.07.82) A61k-31/70 C07h-19/08

Antiviral thymine or 5-iodo-uracil nucleoside 5'-ester derivs. - prep'd by esterification of the free pyrimidine nucleoside(s) with carboxylic acid reactive deriv.

D/S: E(AT CH DE FR GB IT LI SE).

Thymine or 5-iodo-uracil nucleoside 5'-ester derivs. (I) are new:

(R₁ is CH₃ or I;
R₂ is H or OH; and

B(4-B3, 12-A6) 2

R₁ is 1-17C straight or branched chain alkyl, 5-10C cycloalkyl or phenyl).**USE**

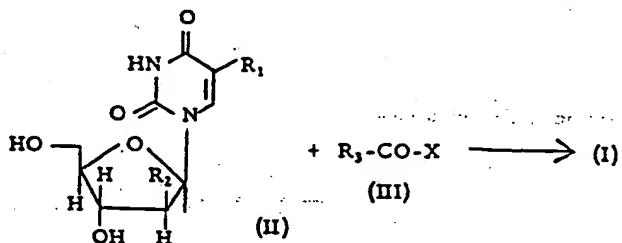
(I) are lipophilic pro-drugs of the parent nucleosides, e.g. the antiviral agents 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) and β-D-arabinofuranosylthymine (Ara-T). The cpds. exhibit good absorption properties, with subsequent rapid cleavage to release the active parent substance.

SPECIFICALLY CLAIMED

8 Cpds., including 5'-O-acetyl-β-D-arabinofuranosyl-thymine; 5-iodo-5'-O-valeryl-2'-deoxy-β-D-uridine; and 5'-O-pivaloyl-β-D-arabinofuranosyl-thymine.

PREPARATION

EP-56265+



(where X is a reactive gp., pref. halogen).

The reaction is pref. carried out in an organic solvent (pref. DMF or acetonitrile) in the presence of a tert. base (pref. pyridine or triethylamine); the base can also be used as solvent. Reaction temp. is pref. -10 to 100°C, esp. -5 to 20°C.

EXAMPLE

β -D-Arabinofuranosyl-thymine (1g) in dry pyridine (50 ml.) is treated over 1 hr. at -10°C with acetyl chloride (0.32g) in anhyd. acetonitrile (10 ml.). After standing several days in a refrigerator, the mixt. is evapd. in vacuo and the residue partitioned between ethyl acetate and a

small amt. of water. The aq. phase is extd. with further ethyl acetate and the combined organic phases are dried (Na_2SO_4) and evapd. The residue is crystallised from EtOH/pentane to give 5'-O-acetyl- β -D-arabinofuranosyl-thymine (0.47g) as colourless crystals, m.pt.196°C, purity 97%.(13pp280).

(G) ISR: No Search Report.

EP--56265



Europäisch s Pat ntamt

(19) Eur p an Pat nt Office

Offic uropéen des brev ts

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 056 265

A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 82100104.7

(51) Int. Cl.: C 07 H 19/08, A 61 K 31/70

(22) Anmeldetag: 08.01.82

(30) Priorität: 09.01.81 DE 3100478

(71) Anmelder: Dr. Thilo & Co. GmbH, Rudolf-Diesel-Ring 21,
D-8029 Sauerlach (DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 21.07.82
Patentblatt 82/29

(72) Erfinder: Löbering, Hans-Georg, Dr. rer. nat,
Vogelherd 10, D-8035 Gauting-Buchendorf (DE)
Erfinder: Miestereck, Helmut, Dr. med,
Brammenstrasse 26, D-4600 Dortmund 13 (DE)

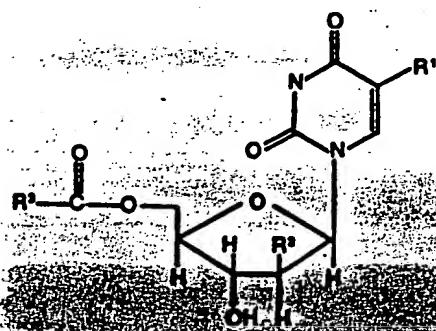
(60) Benannte Vertragsstaaten: AT CH DE FR GB IT LI SE

(74) Vertreter: Von Fünfer, Alexander, Dr. K. L. Schiff Dr. A. v.
Fünfer et al., Dipl. Ing. P. Strehl Dr. U. Schübel-Hopf Dipl.
Ing. D. Ebbinghaus Dr. Ing. D. Finck Patentanwalte
Marienhilfplatz 2&3, D-8000 München 90 (DE)

(54) 5'-Ester von Pyrimidinnucleosiden mit antiviraler Wirksamkeit, Verfahren zur Herstellung und daraus hergestellte Arzneimittel.

(57) Erfindungsgemäß werden 5'-Ester von Pyrimidinnucleosiden der allgemeinen Formel

Die Ester sind in der Pharmazie einsetzbar und zwar in Arzneimitteln als antivirale Wirkstoffe.



Form R1: CC(=O)OC(=O)c1cc(O)c2c(c1)N(C(=O)O)C(=O)N2C

Form R2: CC(=O)OC(=O)c1cc(O)c2c(c1)N(C(=O)O)C(=O)N2C

EP 0 056 265 A2

SCHIFF V. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90
POSTADRESSE: POSTFACH 85 0160, D-8000 MÜNCHEN 90ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICEKARL LUDWIG SCHIFF (1954 - 1978)
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER V. FÜNER
DIPL. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS
DR. ING. DIETER FINCKTELEFON (089) 48 20 84
TELEX 8-29 665 AURO D
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

Unsere Akte: EPA-22399

5'-ESTER VON PYRIMIDINNUCLEOSIDEN MIT ANTI-
VIRALER WIRKSAMKEIT, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG
UND DARAUS HERGESTELLTE ARZNEIMITTEL

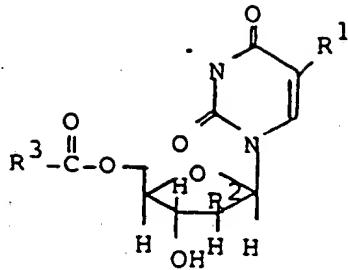
5 IDU (5-Jod-2'-desoxy-uridin) (P.K. Chang et al., Med. Chem. 6, 428 /1963) und Ara-T (β -D-Arabinofuranosylthymin) (G.A. Gentry, J.F. Answell, Virology 65 (1), 294/1975) sind zwei bekannte, antiviral wirksame Substanzen. Mangelnde Lipophilie hat jedoch eine schlechte Resorption beider Substanzen 10 zur Folge. Mit Hilfe einer DMSO-Lösung von IDU hat man zwar eine verbesserte Resorption (J. Verboe, J. antimicrob. Chemother. London, 5, 126 /1979) erreichen können, die Anwendung von DMSO ist jedoch umstritten.

15 Aufgabe der Erfindung war daher die Synthese lipophiler Prodrugs beider Substanzen, wobei sowohl eine gute Resorption als auch anschließend eine schnelle Spaltung, d.h. eine leichte Freisetzung der Nucleoside aus den Prodrugs erreicht werden sollte.

20

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung von 5'-Ester von Pyrimidinucleosiden der meinen Formel I

5



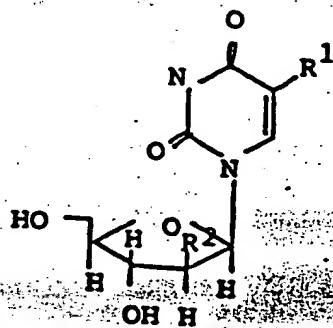
worin R¹ eine Methylgruppe oder ein Jodatom, R² ein Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe, R³ eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe von 1 bis 17 C-Atomen, Cycloalkylgruppe mit 5 bis 10 C-Atomen oder eine Phenylgruppe bedeuten.

Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt den Fall, wenn R² Wasserstoff im Falle von R¹ = J oder 15 eine Hydroxylgruppe im Falle von R¹ = Methyl ist.

Besonders bevorzugt sind 5'-Acetyl-β-D-arabinofuranosyl-thymin, 5'-Valeroyle-β-D-arabinofuranosyl-thymin, 5-Jod-5'-valeroyle-2'-desoxy-β-D-uridin, 5'-Cyclohexanoyl-5-jod-2'-20 desoxy-β-D-uridin und 5'-Palmitoyl-β-D-arabinofuranosyl-thymin, 5'-Pivaloyl-β-D-arabinofuranosylthymin, 5'-Butyryl-5-jod-2'-desoxy-β-D-uridin, 5'-Benzoyl-5-jod-2'-desoxy-β-D-uridin.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden erfindungsgemäß dadurch hergestellt, daß man ein Nucleosid der allgemeinen Formel II

30



35

- 1 -
PATENTANWÄLTE

SCHIFF v. FÜNER STREHL SCHÜBEL-HOPF EBBINGHAUS FINCK

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 9
POSTADRESSE: POSTFACH 950160, D-8000 MÜNCHEN 25ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICEKARL LUDWIG SCHIFF (1964-1978)
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER V. FÜNER
DIPLO. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPLO. ING. DIETER EBBINGHAUS
DR. ING. DIETER FINCKTELEFON (089) 482084
TELEX 5-23566 AURO D
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

Unsere Akte: EPA-22399

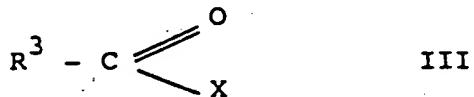
5'-ESTER VON PYRIMIDINNUCLEOSIDEN MIT ANTI-VI-
RALER WIRKSAMKEIT, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG
UND DARAUS HERGESTELLTE ARZNEIMITTEL

5 IDU (5-Jod-2'-desoxy-uridin) (P.K. Chang et al., Med. Chem. 6, 428 /1963) und Ara-T (β -D-Arabinofuranosylthymin) (G.A. Gentry, J.F. Answell, Virology 65 (1), 294/1975) sind zwei bekannte, antiviral wirksame Substanzen. Mangelnde Lipophilie hat jedoch eine schlechte Resorption beider Substanzen 10 zur Folge. Mit Hilfe einer DMSO-Lösung von IDU hat man zwar eine verbesserte Resorption (J. Verboe, J. antimicrob. Chemother. London, 5, 126 /1979) erreichen können, die Anwendung von DMSO ist jedoch umstritten.

15 Aufgabe der Erfindung war daher die Synthese lipophiler Prodrugs beider Substanzen, wobei sowohl eine gute Resorption als auch anschließend eine schnelle Spaltung, d.h. eine leichte Freisetzung der Nucleoside aus den Prodrugs erreicht werden sollte.

20 Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst durch die Bereitstellung von 5'-Ester von Pyrimidinucleosiden, die in ihrer meinen Formel:

worin R¹ und R² die obengenannten Bedeutungen besitzen,
mit Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III



5

worin R³ die obengenannten Bedeutungen besitzt, und X eine
zur Esterbildung mit der Hydroxylgruppe in 5'-Stellung
befähigte Gruppe, insbesondere eine Halogengruppe dar-
stellt.

10

Vorzugsweise setzt man die Reaktionspartner in einem organi-
schen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid oder
Acetonitril unter Zugabe einer tert. Base um oder man ver-
wendet die tert. Base, insbesondere Pyridin oder Triäthyl-
15 amin gleich als Lösungsmittel.

Die Reaktionstemperatur kann vorteilhaft zwischen -10 und
+ 100°C, bevorzugt bei -5 und + 20°C gehalten werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in der Pharmazie
zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirksam-
keit eingesetzt werden.

Besonders gute Resultate erhält man durch spezifische Ver-
25 esterung der 5'-Stellung des Nucleosidzuckerrestes zu
lipophilen 5'-Carbonsäureestern, wobei Untersuchungen der
esteratischen Spaltung mit verschiedenen Esterasetypen und
mit Humanserum ergaben, daß sich unverzweigte Ester bezüglich
der Spaltungsgeschwindigkeit besonders vielversprechend
30 verhalten (Tab. 1).

Das 5'-Acetat des Ara-T besitzt die erstaunliche Eigen-
schaft, in Wasser wesentlich leichter löslich zu sein als
das reine Ara-T. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, relativ
35 lich höherprozentige wässrige Arzneimittellösungen herzu-
stellen.

Tabelle 1

Relative Spaltungsgeschwindigkeiten durch verschiedene Esterasen zu den freien Nucleosiden.

5

	5'-Acet- tat	5'-Piva- lat	5'-Buty- rat	5'-Va- lerat
Cornea + Kammerwasser von Ochsenaugen	20	1	100	100
Humanserum	20	10	100	100
10 Schweineleberesterase	1	10	100	100
Acetylcholinesterase	100	1	10	10

100 = sehr schnell

15 10 = langsam

1 = sehr langsam

20 Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert, die jedoch keinerlei Beschränkung darstellen.

Beispiel 1

25 5'-Acetyl-β-D-arabinofuranosyl-thymin

1 g β-D-Arabinofuranosylthymin wird in 50 ml getrocknetem Pyridin gelöst und bei -10°C innerhalb von 1 Stunde mit 0,32 g Acetylchlorid in 10 ml wasserfreiem Acetonitril ver-30 setzt. Nach mehrtägigem Stehen im Kühlschrank wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Essigester und etwas Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird noch mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der Feststoff aus Äthanol/Pentan kristallisiert.

Die farblosen Kristalle des Struktur

punkt 196°C werden in einer Reinheit von 97 % und einer Ausbeute von 40 % erhalten.

In analoger Weise erhält man die Verbindungen 2, 3, 15 und 5 16 (Tabelle 2 und 3).

Beispiel 2

5'-Valeroyle-β-D-arabinofuranosyl-thymin

10

1 g β-D-Arabinofuranosylthymin wird in 20 ml Pyridin gelöst und unter Eiskühlung bei etwa + 5°C 0,56 g Valeriansäurechlorid in 5 ml wasserfreiem Acetonitril zugetropft.

Nach mehrtätigem Stehenlassen unter Ausschluß von Feuchtigkeit

15

wieder die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen und der ölige Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigesterphase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 0,1 n HCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Kristallisation aus Äthanol/Heptan und aus 25%-igem wässerigen Äthanol werden farblose Blättchen des reinen 5'-Valeroyle-β-D-arabinofuranosyl-thymins in einer Ausbeute von 75 % (0,99 g) erhalten. Schmelzpunkt 198°C.

25

Analog zu diesem Beispiel erhält man die Verbindungen 3 bis 13 und 17 bis 27.

Beispiel 3

30 5-Jod-5'-valeroyle-2'-desoxy-β-D-uridin

Zu einer Suspension von 1 g Joddesoxyuridin in 28 ml Dimethylformamid werden 2 ml Pyridin gegeben und bei + 5°C unter gutem Rühren 0,37 g Valeroylechlorid zugetropft. Nach mehr

35 tätigem Stehen unter Feuchtigkeitsausschluß wird vom Reaktionsgemisch

spiel 2 aufgearbeitet und man erhält nach Kristallisation aus Äthanol/Pentan farblose Blättchen des 5'-Esters in einer Ausbeute von 45 % (0,56g). Schmelzpunkt 146°C.

5 Beispiel 4

5'-Cyclohexanol-5-jod-2'-desoxy- β -D-uridin

Zu 0,354 g Joddesoxyuridin in 10 ml Pyridin werden unter

10 Eiskühlung 0,161 g Cyclohexansäurechlorid in 5 ml Acetonitril zugegeben, 2 Tage unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen, kurz auf 80°C erwärmt, die flüchtigen Bestandteile dann abgezogen und das zurückbleibende Öl zwischen Essigester und Wasser verteilt. Nach Abtrennen und Abdampfen

15 des Essigesters wird der Rückstand mit heißem n-Heptan verrührt, bis ein chromatographisch reiner Feststoff des 5'-Cyclohexanolesters vom Schmelzpunkt 105 bis 110°C entstand. Die Ausbeute betrug 34 % (0,16g).

20 Analog zu diesem Beispiel erhält man die Verbindungen 8, 10 und 22 bis 24.

Beispiel 5

5'-Palmitoyl- β -D-Arabinofuranosylthymin.

25 1 g β -D-Arabinofuranosylthymin wird in 20 ml Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 1,2 g Palmitinsäurechlorid zugetropft. Dann wird auf Raumtemperatur erwärmt, zwei Tage unter Feuchtigkeitsausschluß stehengelassen und die klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der zähe Rückstand

30 wird mit Wasser verrührt bis zur Kristallisation, der Feststoff abfiltriert, mit Wasser und 0,1 n HCl nachgewaschen und aus Äthanol/Heptan kristallisiert.

Der farblose Feststoff des 5'-Esters vom Schmelzpunkt 146°C entstand in einer Ausbeute von 88 % (1,7 g).

Analog diesem Beispiel erhält man Verbindungen

26 bis 28.

Tabelle 2

5

5'-Acyl-β-D-arabino-furanosylthymin

Rest R³

Elementaranalyse

10	1	2	3	4	5	C %	H %	N %
15	1. 5'-Acetyl Fp 196°C	CH ₃ -	Ber. 47,98 gef. 47,90	5,37 5,40	9,33 9,28			
	2. 5'-Propionyl	C ₂ H ₅ -	ber. 47,39 gef. 47,28	5,51 5,57	8,50 8,52			
20	3. 5'-Butyryl	C ₃ H ₇ -	ber. 48,96 gef. 48,79	5,87 5,81	8,16 8,00			
	4. 5'-ValeroYL Fp 198°C	C ₄ H ₉ -	ber. 50,40 gef. 50,51	6,20 6,10	7,84 7,77			
25	5. 5'-Isobutyryl	C ₃ H ₇ -	ber. 48,96 gef. 47,33	5,87 5,56	8,16 8,17			
	6. 5'-Pivaloyl Fp 220°C	C ₄ H ₉	ber. 50,40 gef. 52,00	6,20 6,11	7,84 7,67			
30	7. 5'-Hexanoyl	C ₅ H ₁₁	ber. 53,93 gef. 52,99	6,79 6,77	7,86 7,88			
	8. 5'-Cyclopentanoyl	C ₅ H ₉ -	ber. 52,01 gef. 51,22	6,00 5,88	7,58 7,47			
35	9. 5'-Cyclohexanoyl	C ₆ H ₁₁ -	ber. 53,24 gef. 51,12	6,31 6,58	7,30 7,68			
	10. 5'-Adamantanoyl	C ₁₀ H ₁₆ -	ber. 56,08 gef. 54,29	6,50 6,67	6,23 6,42			
	11. 5'-Benzoyl	C ₆ H ₅ -	ber. 54,09 gef. 54,11	4,81 4,85	7,42 7,43			
	12. 5'-Lauroyl	C ₁₁ H ₂₃ -	ber. 59,98 gef. 59,99	6,24 6,30	6,23 6,22			
	13. 5'-Palmitoyl Fp 179°C	C ₁₅ H ₃₁	ber. 61,0 gef. 59,25	6,66 6,66	6,12 6,12			
	14. 5'-Stearoyl	C ₁₇ H ₃₅	ber. 62,0 gef. 61,25	6,72 6,72	6,12 6,12			

Tabelle 3

5	5'-Acyl-5-jod-2'- desoxy-β-D-uridin	Rest R ³	Elementaranalyse		
			C %	H %	N %
10					
15	1		2	3	4
15.	5'-Acetyl	CH ₃ -	ber. 33,35 gef. 33,44	3,31 3,52	7,07 7,18
16.	5'-Propionyl	C ₂ H ₅ -	ber. 35,14 gef. 35,88	3,96 3,81	6,83 6,59
20	17. 5'-Butyryl Fp 152°C	C ₃ H ₇ -	ber. 36,81 gef. 37,25	4,04 3,96	6,60 6,72
	18. 5'-Valeroyle Fp 146°C	C ₄ H ₉ -	ber. 38,37 gef. 38,36	4,37 4,29	6,37 6,29
	19. 5'-Isobutyryl	C ₃ H ₇ -	ber. 36,81 gef. 36,65	4,04 4,10	6,60 6,58
25	20 5'-Pivaloyl	C ₄ H ₉ -	ber. 38,37 gef. 38,00	4,37 4,22	6,39 6,52
	21. 5'-Hexanoyl	C ₅ H ₁₁	ber. 39,84 gef. 39,55	4,68 4,66	6,19 6,29
	22. 5'-Cyclopentanoyl	C ₅ H ₉ -	ber. 40,02 gef. 41,00	4,25 4,18	6,22 6,31
30	23. 5'-Cyclohexanoyl Fp 105-110°C	C ₆ H ₁₁ -	ber. 41,39 gef. 41,38	4,56 4,29	6,03 6,12
	24. 5'-Adamantanoyl	C ₁₀ H ₁₆ -	ber. 46,43 gef. 45,98	5,07 4,99	5,41 5,55
	25. 5'-Benzoyl Fp 168°C	C ₆ H ₅ -	ber. 41,04 gef. 40,59	3,23 3,18	5,98 5,99
35	26. 5'-Lauroyl	C ₁₁ H ₂₃ -	ber. 46,98 gef. 47,44	6,20 6,22	5,22 5,24

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	1	2	3	4	5
5	27. 5'-Palmitoyl	C ₁₅ H ₃₁ -	ber. 50,68 gef. 48,71	6,98 6,65	4,73 4,73
	28. 5'-Stearoyl	C ₁₇ H ₃₅ -	ber. 52,26 gef. 53,14	7,31 7,00	4,51 4,33

MARIAHILFPLATZ 2 & 3, MÜNCHEN 90
POSTADRESSE: POSTFACH 95 01 60, D-8000 MÜNCHEN 95

ALSO PROFESSIONAL REPRESENTATIVES
BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

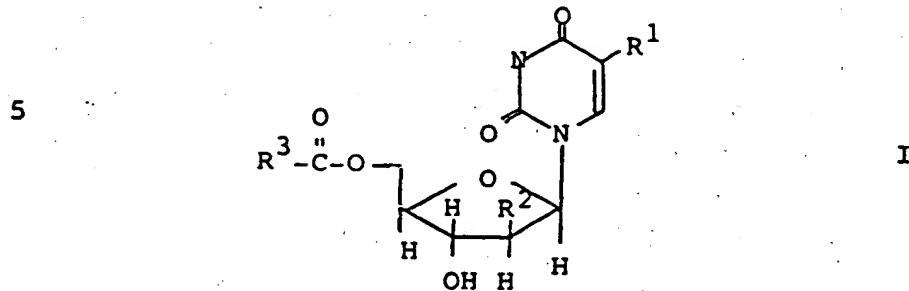
KARL LUDWIG SCHIFF (1904-1978)
DIPL. CHEM. DR. ALEXANDER V. FÜNER
DIPL. ING. PETER STREHL
DIPL. CHEM. DR. URSULA SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. DIETER EBBINGHAUS
DR. ING. DIETER FINCK

TELEFON (089) 48 90 84
TELEX 8-23 666 AURO D
TELEGRAMME AUROMARCPAT MÜNCHEN

- 10 -

PATENTANSPRÜCHE

1. 5'-Ester von Pyrimidinnucleosiden der allgemeinen Formel I



10 worin R¹ eine Methylgruppe oder ein Jodatom,
 R² ein Wasserstoff oder eine Hydroxylgruppe,
 R³ eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe von
 1 bis 17 C-Atomen, Cycloalkangruppe mit 5 bis 10
15 C-Atomen oder eine Phenylgruppe bedeuten.

20 2. Ester nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
 zeichnet, daß R² Wasserstoff ist im Falle von R¹ =
 J oder eine Hydroxylgruppe im Falle von R¹ = Methyl.

25 3. 5'-Acetyl-β-D-arabinofuranosyl-thymin.

4. 5'-Valeroyl-β-D-arabinofuranosyl-thymin.

5. 5-Jod-5'-valeroyl-2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl-thymin.

6. 5'-Cyclohexanoyl-5-jod-2'-desoxy- β -D-uridin.

7. 5'-Palmitoyl- β -D-arabinofuranosylthymin.

5 8. 5'-Pivaloyl- β -D-arabinofuranosylthymin.

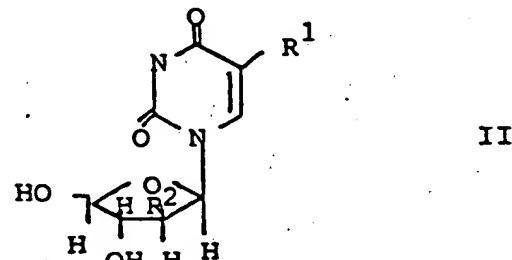
9. 5'-Butyryl-5-jod-2'-desoxy- β -D-uridin.

10. 5'-Benzoyl-5-jod-2'-desoxy- β -D-uridin.

10

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Nucleosid der allgemeinen Formel II

15



20

worin R¹ und R² die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, mit Carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel III

25



30

worin R³ die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzt und X eine zur Esterbildung mit der Hydroxylgruppe in 5'-Stellung befähigte Gruppe, insbesondere eine Halogengruppe darstellt.

35

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionspartner in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid oder Acetonitril unter Zugabe einer tertiären Basen

oder die tert. Base, insbesondere Pyridin oder Triäthylamin, gleich als Lösungsmittel verwendet.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 oder 12,
5 dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionstemperatur zwischen -10 und +100°C, bevorzugt bei -5 bis +20°C, gehalten werden kann.

14. Verwendung der Verbindungen nach den Ansprüchen 1 bis
10 10 in Arzneimitteln.

15. Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und Verwendung wie in der Beschreibung, insbesondere den Beispiele offenbart.

15